Aus dem Pathologischen Institut der Universität Würzburg
Vorstand: Prof. Dr. Hermann Groll.

Über Koagulationsnekrose

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

verfaßt und einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Werner Schulze
aus Könnigde (Altmark)

1939

Druckerei wissenschaftl. Werke Konrad Triltsch, Würzburg-Aumühle

Gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg
Berichterstatter: Professor Dr. Groll.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Wenn Weigert in seiner Lehre von der Koagulationsnekrose den Zelltod in innige Beziehung mit Gerinnungsprozessen gebracht hat, so hat er entsprechend der Bezeichnung Koagulation = Gerinnung als einen wesentlichen Punkt die Gerinnung des Zelleibes und damit die Änderung des Aggregatzustandes des Zellkörpers in den Vordergrund gestellt. Wenn auch seine Hypothese zu einem häufigen Angriffspunkt geworden ist, so scheint sie doch immer noch nicht widerlegt. Weitere Fortschritte der Naturwissenschaften dürften wohl gerade hier über physikalische und chemische Eigenschaften der Zellen noch nähere Aufklärung bringen, warum überhaupt die Zelleiweißsubstanzen gerinnen.

In den neueren Lehrbüchern finden wir das makroskopische und auch das mikroskopische Bild der Koagulationsnekrose zwar eingehend beschrieben, vermissen aber doch immer wieder eine eindeutige letzte Erklärung, offenbar weil wir über deren Ursache nichts Sicheres wissen.

Hamperl führt in dem erst neu erschienenen Buch von Ribbert als Kennzeichen der Nekrose in erster Linie den Untergang bzw. Schwund der Kerne an — was aber jedoch nicht den Gewebstod bei vorhandener Kernfärbbarkeit ausschließen darf — und sagt: „Mit dem Verschwinden des Kernes werden auch die Plasmastrukturen immer undeutlicher. Die Zellen büßen ihre gegenseitige Begrenzung ein, ihr Protoplasma bildet infolge der Gerinnung eine gemeinsame trübe oder mehr homogene Masse, die sich stärker mit Eosin färbt. Oder die Zellen bilden jede für sich trübe Protoplasmahäufchen. Alle diese Auflösungsvorgänge werden erklärt aus der Durchströmung mit Flüssigkeit, welche die Gewebebestandteile nach und nach löse."

Mit dem zuletzt Gesagten gibt Hamperl eine Erklärung an, die in der Weigert'schen Lehre ebenfalls eine Rolle spielte, da dieser die auslaugende Wirkung bei der Auflösung des Kerns auf die Durchströmung des Gewebes mit Lymphe zurückführte. Aber auch hier müssen manche der damaligen Forschungsergebnisse bereits als überholt angesehen werden.

Demgegenüber weist Hueck vor allem auf die Gerinnungsvorgänge im Protoplasma hin und vergleicht in seiner „Darstellung der morphologischen Pathologie" Koagulationsnekrosen zwar mit dem Aussehen von Fibringerinnseln, Fibrinmembranen, sagt aber dann: „Es wäre verfehlt, sich den Vorgang im Gewebe so vor-

zustellen, als würde er durch Gerinnung des Blutfaserstoffes bewirkt. Daß wir auch das dabei beobachten, ist sicher. Wenn wir die Nekrose als Koagulation bezeichnen, so wollen wir damit ausdrücken, daß auch bei ihr — wie bei der Fibringerinnung — die im Solzustand befindlichen Stoffe, in erster Linie also wohl die Eiweißkörper, in den festeren Gelzustand übergehen. Dabei können sie, wie gesagt, auch noch vom Blutfaserstoff durchtränkt werden." — Hueck weist dann darauf hin, daß das Zellprotoplasma beim Absterben eine ähnliche Umwandlung erfährt wie bei der hyalinen Degeneration, denn auch hier handele es sich um eine Eiweißgerinnung, einer Niederschlagsbildung in der Grundsubstanz infolge Auftretens eines gelösten, aber abbaubedürftigen Eiweißkörpers auf einen niederschlaggebenden Gegenkörper.

Schon Weigert versuchte ja dementsprechend auf Grund des makroskopischen Befundes die Koagulationsnekrose, den Gerinnungstod der Fibringerinnung anzupassen, wie aus der Besprechung der einzelnen Hypothesen durch Ernst in Krehl-Marchands Handbuch hervorgeht: „Wenn er (Weigert) auch öfters betont, daß Koagulationsnekrose und Fibringerinnung nicht identisch seien, so hielt er sie doch für ähnliche prinzipiell zusammengehörige Vorgänge. Da aber makroskopisches Aussehen und Konsistenz mit dem mikroskopischen Fibrinnachweis sich nicht deckt, hat Weigert die Gerinnung der Zellen gefordert."

Diese Forderung ist — wie schon oben erwähnt — zu einem häufigen Angriffspunkt geworden. Israel hat aus seinen Untersuchungen den Schluß gezogen, daß Fibrinauscheidung und Gerinnung mit den Zellen nichts zu tun haben und daher von der Zellnekrose scharf zu trennen sind. Arnheim verneinte ebenfalls die Gerinnung des Zellplasmas, während Schmaus und Albrecht, die hervorragendsten Verteidiger der Weigert'schen Lehre, die Forderung der Zellgerinnung im Sinne der physikalitschen Chemie stützten. Sie schlossen auf einen echten Gerinnungsvorgang in den Zellen selbst, denn in der Zwischensubstanz war auch von Israel und anderen Fibrin gefunden worden. —

Ernst stellt fest, daß die gerinnungsfähigen Eiweißkörper, die die Zelle zweifellos enthält, ebenso wie sie durch Alkohol, Säure und Hitze koaguliert werden können, auch durch Fermente gerinnbar seien, die durch das bespülende Plasma geboten werden. Doch hält er es aber auch nicht für ausgeschlossen, daß der Gerinnungsvorgang durch vom Plasma herangeführtes Fibrinogen und ein von der absterbenden Zelle geliefertes Gerinnungsferment hervorgerufen werden kann. Er glaubt mit dem Begriff Koagulation der Kolloidchemie ebenfalls noch den Gerinnungsvorgängen näherzukommen und äußert sich hierzu nur insoweit, daß dieser

Begriff nach Ostwald mehr oder weniger gleichbedeutend mit Fällung, Präzipitation, Gelation, Gelbildung, Gerinnung, Ausflockung die Verringerung des Dispersitätsgrades der dispersen Phase unter Aufgeben der Homogenität der räumlichen Verteilung bezeichnet. —

Neuere Untersuchungen haben auf Grund der histologischen Befunde Gerinnungsnekrose und Autolyse als zwei besondere Absterbearten gegenübergestellt. Beide wurden vor allem beim Infarkt gefunden und erlaubten gewisse Vorstellungen darüber, wie diese Formen von Gewebetod zustandekommen.

Müller versuchte in rein morphologischer Hinsicht hierzu einige Fragen zu beantworten. Ausgehend von der Unterscheidung Autolyse im Infarkthauptgebiet, Gerinnungsnekrose im Randgebiet verfolgt er den zeitlichen Ablauf der einzelnen Prozesse, ihre Abhängigkeit bzw. Beziehungen zueinander und kommt zu dem Schluß, daß die Veränderungen im Infarktrandgebiet „Erscheinungen einer vitalen Reaktion des von Blut durchströmten Gewebes sind. Merkmale der Koagulationsnekrose sind Gerinnung des Zellprotoplasmas und rascher Kernschwund ohne vorangehende Zerstörung der Kernstruktur. Sie kann im Sinne Orsos als unmittelbare vitale Reaktion aufgefaßt oder im Sinne der Dysorie Schürmanns auf eine Durchtränkung der Zellen mit eiweißreicher Blutflüssigkeit zurückgeführt werden".

Es wird damit also dem Eintritt von Blutflüssigkeit in die Parenchymzelle eine entscheidende Bedeutung beigemessen. — Die Richtigkeit der Vorstellungen muß dahingestellt bleiben, da neben den morphologischen vor allem auch physiologisch-chemische Untersuchungen über die Entstehung der Gerinnungsnekrose zu entscheiden haben. Daraus ergibt sich natürlich auch die Frage, ob die Entstehungsbedingungen überhaupt so einheitlich sind und nicht etwa komplexer Art.

Die biologischen Vorgänge, die zum Zustandekommen einer Koagulationsnekrose führen, waren bisher unbekannt. Doch wies bereits Moos 1909 darauf hin, daß ausgebildete Infarkte oft recht erhebliche Alkalitätsgrade erreichen. Die Alkalität läßt somit nicht nur Infarkte und Nekrosen von sonstigem toten Gewebe unterscheiden, sondern diese Erscheinung hat auch auf die enzymatischen Reaktionen im Infarkt einen wesentlichen Einfluß. Es werden durch sie die Oxydationsprozesse des reduzierten Glutathions im infarcierten Gewebe sehr begünstigt (Borger). Waldschmidt-Leitz hat die Wirksamkeit von reduziertem Glutathion als natürlichen Aktivator der katheptischen Enzyme im tierischen Gewebe festgestellt und die Meinung ausgesprochen, daß die Unterbindung der Sauerstoffzufuhr in den absterbenden Geweben eine Anhäufung von Glutathion in seiner reduzierten

Form zur Folge haben. Dadurch sei automatisch das Einsetzen der Proteolyse durch Aktivierung des Kathepsins bedingt. Er stützt seine Ansicht, daß durch Sauerstoffmangel im Gewebe eine Vermehrung des Aktivators stattfindet, im wesentlichen auf die Feststellung, daß in tierischen Organen postmortal die Kathepsinwirksamkeit zunimmt. Daß diese Steigerung der Kathepsinwirkung tatsächlich auf einer Vermehrung des reduzierten Glutathions beruht, hat Waldschmidt-Leitz nicht nachgewiesen, da er den Gehalt der Organe an SH-Glutathion nicht bestimmt hat. Borger hat daher an Infarkten, die durch Gefäßunterbindung künstlich erzeugt wurden, Bestimmungen des reduzierten Glutathions vorgenommen, um die Frage zu prüfen, ob überhaupt eine Vermehrung des SH-Glutathions im infarcierten Gewebe stattfindet; denn es waren bereits aus anderen Untersuchungen Beweise dagegen erbracht worden (Bierich, Kalle, Rosenbohm), die aber doch noch keine eindeutige und klare Widerlegung gebracht hatten. Die von Waldschmidt-Leitz angenommenen Folgen des Sauerstoffmangels also (Vermehrung des SH-Glutathions — Steigerung der Proteolyse — Erweichung des Gewebes) wurden daher von Borger nochmals auf ihre Richtigkeit hin untersucht. Auf Grund der anatomischen Befunde konnte eine Nekrose, ein Absterben in dem von der ernährenden Blutversorgung abgeschnittenen Gewebe festgestellt werden, aber eine autolytische Erweichung als Folge der einsetzenden Proteolyse wurde nicht beobachtet. Bei Prüfung der Frage, ob trotz der fehlenden Erweichung eine Vermehrung des SH-Glutathions stattfindet, kam er zu dem Ergebnis, daß in den von der Sauerstoffversorgung abgeschnittenen, sogenannten infarcierten Gewebsbezirken im lebenden Organismus eine Vermehrung des SH-Glutathions nicht erfolgt, sondern im Gegenteil, das reduzierte Glutathion nimmt sehr rasch ab und ist nach zwei bis drei Tagen schließlich vollständig verschwunden. Auf dem Wege einer Aktivierungssteigerung durch Sulfhydryl konnte also eine einsetzende Proteolyse nicht verursacht sein. Da Borger darüber hinaus an dem Einsetzen einer merkbaren Proteolyse zweifelte, beschäftigen sich seine weiteren Untersuchungen mit der Wirksamkeit der im Infarkt vorhandenen proteolytischen Enzyme.

Es war bereits auf die zum Teil recht erheblichen Alkalitätsgrade im nekrotischen Infarkgewebe und ihren Einfluß auf enzymatische Reaktionen hingewiesen. Diese deutliche alkalische Reaktion weist für die in erster Linie in Frage kommende Kathepsinwirkung sehr ungünstige Bedingungen auf und Borger zeigte eindeutig, daß gegenüber normalem Gewebe in dem abgestorbenen, nekrotischen Infarktgewebe eine starke Abnahme der proteolytischen Wirksamkeit vorhanden ist. Auf Grund der An-

nahme, daß die Herabsetzung der Wirkung sowohl auf einer Zerstörung des Enzyms beruhen könnte, als auch darauf, daß das Enzym zwar nicht zerstört, aber durch irgendwelche im Verlauf der Infarktbildung neugeschaffenen Umstände in seiner Wirksamkeit gehemmt wird, stellte sich Borger, da über das Zustandekommen der Koagulationsnekrose bisher keine der zu ihrer Erklärung dienenden Hypothesen befriedigen konnte, als Arbeitshypothese den Vorgang bei der Infarktbildung folgendermaßen vor:

„Das durch Abschnürung von der Blutversorgung zugrundegehende Gewebe, das für den lebenden Organismus funktionell wertlos geworden ist, darf nicht — wie bei der postmortalen Autolyse — durch seine Gewebsproteasen abgebaut werden, weil der Organismus sonst plötzlich durch größere Mengen parenteral zu resorbierender Eiweißprodukte geschädigt würde. Der Abbau des nekrotischen Gewebes wird also zunächst durch Zerstörung der autolytischen Kraft der Gewebsenzyme verhindert. Erst später, in dem Maße als durch Substituierung des nekrotischen Gewebes durch einwachsendes Bindegewebe aus dem Infarkt eine Narbe gebildet wird, erfolgt dann ein Abbau des nekrotischen Gewebes so langsam, daß der Organismus nicht durch eine Resorption größerer Mengen von Eiweißabbauprodukten Schaden leiden kann."

Wodurch die Zerstörung der autolytischen Wirksamkeit der Gewebsproteasen erfolgt, ist noch unklar. Ungeklärt ist ferner, ob die proteolytischen Enzyme im Infarkt wirklich zerstört sind oder eine Modifikation ihrer Wirksamkeit erfahren haben. Schließlich bedarf auch das Auftreten der stärker alkalischen Reaktion und deren Folgen im nekrotischen Gewebe noch der Aufklärung.

Im weiteren Verlauf untersuchte auf diesem Gebiet B. Mayer experimentell die Kolliquationsnekrose. Sie kommt dabei zur Ansicht, daß die Kolliquationsnekrose des Gehirns keine Selbstauflösung des Gewebes in dem Sinne sei, daß die zelleigenen Fermente des toten Gewebes abbauend wirken, also ein Prozeß im Sinne der postmortalen Autolyse. Auf osmotischem Wege gelange Flüssigkeit aus der gesunden Umgebung in das tote Gewebe hinein und durch den Flüssigkeitsaustausch würde eine Wegschaffung der ursprünglich im Gewebe vorhandenen löslichen Substanzen (z. B. Phosphate, Aminosäuren, Ammon) bewirkt. Die Wegschaffung der übrigen Hirnsubstanzen müßte so erklärt werden, daß mit eben derselben Flüssigkeit Hydrolasen herangeschafft und aktiv werden. Es liege also im wesentlichen keine Autolyse, sondern eine Heterolyse vor. Die Koagulation des Zentralnervengewebes bleibe vor allem deswegen aus, weil erstens im Vergleich zu anderen Gewebearten weniger Eiweiß vorhanden sei, und zweitens das überhaupt vorhandene Eiweiß infolge der ge-

gebenen Bedingungen anscheinend nicht gerinnbar sei. Ein Mangel an koagulierenden Enzymen, also „Koagulasen", könne für die Entstehung der Kolliquationsnekrose nicht verantwortlich gemacht werden. B. Mayer lehnt überhaupt den Begriff „Koagulase" ab, deren Existenz nicht bewiesen sei. Man sei zwar geneigt, die Koagulationsnekrose auf eine Fermentwirkung zurückzuführen, wenn man aber die Existenz einer „Koagulase" beweisen wolle, müsse man wie bei jedem Enzymversuch folgendes fordern können:

1. Veränderungen im Enzymsubstrat.
2. Die Möglichkeit der Gewinnung eines Enzympräparates oder Extraktes, welches solche Veränderungen auch in vitro hervorrufe.
3. Die Sicherstellung der enzymatischen Natur des Prozesses durch die Kriterien eines jeden Enzyms, z. B. Hitzeempfindlichkeit, Spezifität und dergl.

Da es B. Mayer nicht gelang, solche Enzymextrakte oder Präparate zu gewinnen, die eine Eiweißfraktion etwa in der Art eines Globulins oder Albumins oder anderen Proteins in vitro zur Gerinnung bringen, glaubt sie, daß die Entstehung der Eiweißgerinnung nicht auf ein koagulierendes Ferment, sondern auf andere Faktoren, etwa auf physikalisch-chemische Zustandsänderungen zurückgeführt werden müßte. —

Wir sehen also, daß die Ursache für die Gerinnung der Eiweißsubstanzen bei der Koagulationsnekrose zwar vielfach als Fermentwirkung aufgefaßt wird, daß aber der Beweis hierfür noch fehlt.

Merkle und Groll hatten nun zwar bei der Einwirkung von Fermenten auf native Gewebsschnitte eine Verdauungsgerinnung durch Papain bei $P_H 5$ beobachtet, aber Groll hatte schon damals darauf hingewiesen, daß diese Papainwirkung nicht in Analogie einer etwaigen Kathepsinwirkung im tierischen Körper betrachtet werden könnte, da im tierischen Körper Ansäuerungen bis zu $P_H 5$ wohl kaum intravital oder postmortal vorkommen. Auch glichen diese histologischen Veränderungen nicht denen bei Karyolyse; sie boten mehr das Bild einer Gerinnung des Gewebes und Andauung im ganzen, ohne daß die Chromatinsubstanzen der Kerne besonders elektiv verändert wurden; meist sah man die Kernkonturen noch deutlich, wenn auch schwächer gefärbt, einzelne Chromatinpartikelchen traten aber oft intensiver gefärbt hervor. Erst bei mehr als halbstündiger Einwirkung der Verdauung werden auch diese Kernteilchen nur mehr blaß färbbar. Besonders bei der Färbung mit Hämalaun nach P. Mayer erschienen die Schnitte ganz diffus blaugrau gefärbt, wie koaguliert, ähnlich wie sich kernlose Infarkte färben, nur daß man den Eindruck bekam, als sei das Zellprotoplasman ebenso wie die

Kerne da und dort angenagt, vielleicht angedaut. Bei langer, etwa einstündiger Einwirkung des Papains sah man dann auch deutlich, daß das ganze Gewebe unter Wahrung seiner Struktur immer mehr verdaut wird, und zwar in gleicher Weise Kerne wie Protoplasma. Bei dieser durch Papain bewirkten Andauung, die Groll kurz als „Verdauungsgerinnung" bezeichnet, zeigte sich auch noch die Besonderheit, daß sie bei menschlichen Organschnitten überhaupt nicht erzielt werden konnte. Bei den tierischen Organen fand sich außerdem noch, daß nur in einem bestimmten Konzentrationsbereich der Fermentlösung die Verdauungsgerinnung erzielt werden konnte. Die Grenze, bei der die Verdauungsgerinnung nicht mehr erzielt werden konnte, war gegeben, wenn statt der gewöhnlich verwendeten ½ ‰igen Papainlösung eine 4 ‰ige angewandt wurde, während die „fädige" Auflösung der Gewebsschnitte auch noch in 5 ‰iger Lösung erfolgte. Bei dieser „fädigen" Auflösung änderte sich unter der Fermentwirkung das Gewebe so, daß man den Eindruck bekam, als löse sich die ganze Gewebsstruktur auf, und als bleibe nur noch eine fadenziehende, weiche Masse übrig, die kaum mehr an die ursprüngliche Struktur erinnerte, allerdings auch keine Spur von Kernfärbung mehr zeigte. —

Es war nun meine Aufgabe, diese Angaben in neuen Versuchen nachzuprüfen und der Ursache für das eigenartige Fehlen der Verdauungsgerinnung weiter nachzugehen.

Zuvor sei noch kurz auf die Versuchsanordnung eingegangen. Die Schnitte wurden nicht mit dem gewöhnlichen Gefriermikrotom angefertigt, sondern nach der Methode von Schultz-Brauns mit dem Messertiefkühler. Bereits Groll hatte hiermit bei seinen Versuchen bessere Erfolge erzielt. Es wurde darauf gesehen, daß die Schnitte nach einmaligem Durchfrieren angefertigt wurden, ohne daß vorher ein Wiederauftauen erfolgt war, um auch hierdurch gleichmäßige Bedingungen zu schaffen. Die Schnitte wurden sofort auf Glimmerblättchen gezogen, wo sie ohne Fixationsmittel antrockneten, und dann der Einwirkung der verschiedenen Lösungen im Thermostaten bei 40° ausgesetzt. Die Lösungen konnten zwar nur auf einer Seite einwirken, dafür war es aber möglich, durchweg Schnitte zu verwenden, die eine gleiche Dicke von 10 μ aufwiesen. Sie blieben sowohl in den Lösungen als auch beim späteren Färben gut an den Blättchen haften. Zum Färben wurde bei allen Schnitten nur die Kernfärbung mit Hämalaun nach Mayer angewandt. Bei dieser Methode ist keine weitere Differenzierung nötig und damit eine etwaige weitere Fehlerquelle ausgeschaltet.

In den ersten Versuchen wurden menschliche Lebern der Verdauung durch Papain bei $P_H 5$ — Phosphatpufferung unterworfen.

Die Fermentkonzentration bewegte sich in 10 Stufen, von 10 — 1‰ herabsteigend und in weiteren Stufen absteigend von 1 — 0,1 ‰. Es wurde einmal die Leber eines 62jährigen Erwachsenen 12 Stunden nach dem Tode, das zweitemal die Leber eines 6 Wochen alten Kindes 24 Stunden nach dem Tode den Versuchen unterworfen. In beiden Fällen war in der ganzen Serie keine Spur der sogenannten „Verdauungsgerinnung" zu beobachten.

Die Versuche hatten also die früheren Ergebnisse von Groll wieder bestätigt und dahin erweitert, daß offenbar das Lebensalter keine Rolle spielt, da auch bei der kindlichen Leber keine Verdauungsgerinnung beobachtet werden konnte. Erwähnt sei nur noch, daß das histologische Bild bei beiden Lebern sehr gut erhalten war, es zeigte sich auch keine irgendwie stärkere Andauung des Gewebes. Nur in Spuren ist das Protoplasma der Leberzellen selbst und der Endothelien und Blutzellen etwas angedaut. An den Zellgrenzen zeigten sich geringfügige Zerklüftungen.

Ich stellte nun an drei Kaninchenlebern, die unmittelbar nach dem Tode nach Schultz-Brauns gefriergeschnitten wurden, mit denselben Lösungen und Konzentrationen wie oben bei menschlicher Leber Verdauungsversuche an.

Zunächst seien erstmal die Veränderungen geschildert, die bei Papain der höheren Konzentrationen eintraten.

Bei 10 ‰ war bei schwacher Vergrößerung zwar Struktur der Leber, insbesondere Balkenanordnung der Leberzellen sehr gut erhalten, aber bei stärkerer Vergrößerung zeigte sich eine hochgradige Andauung des Protoplasmas, so daß nur noch einige Protoplasmabrücken und -spangen die einzelnen Leberzellkerne miteinander verbanden. Besonders war diese Verdauung des Protoplasmas am Endothel, den frei in den Kapillaren liegenden Blutzellen erkennbar, so daß man überall den Eindruck bekam, es seien die Kerne fast nackt ohne Protoplasma vorhanden. Ganz ähnliche Bilder werden bei der Pepsinverdauung gefunden.

Mit etwas abnehmender Konzentration, etwa bei 6 ‰, ist diese Protoplasmaverdauung schon wesentlich geringfügiger. Bei ungefähr 3 ‰ trat zum ersten Mal, wenn auch nicht voll ausgebildet, das oben geschilderte Bild der Verdauungsgerinnung auf. Im Bereich von 1 — 0,6 ‰ war sie in allen Versuchen am besten ausgebildet. Die untere Grenze für die Ausbildung der Verdauungsgerinnung fanden wir etwa bei 0,3 ‰. Bei den schwächeren Konzentrationen zeigte sich weder Verdauungsgerinnung noch eine Andauung (wenigstens innerhalb der Versuchszeit von 30 Minuten).

Wenn die Werte und Zahlen nicht ganz mit denen von Groll gefundenen übereinstimmen, so erklärt sich dies daraus, daß diese Angaben nur relativ zu bewerten sind. Denn erstens ist bei der Herstellung der Lösungen die Fermentauflösung nur unvollstän-

dig, und zweitens kamen bei den jetzigen Versuchen neu von der Firma Witte bezogene Fermente zur Anwendung.

Die Versuche ergaben also eindeutig, daß oberhalb einer Konzentration von 3‰ nur noch eine Verdauung, aber keine Verdauungsgerinnung eintrat, während unterhalb der Konzentration von 0,3‰ keine mikroskopisch erkennbare Verdauungswirkung erzielt werden konnte. —

Zu weiteren Versuchen verwendeten wir wieder menschliche Organe, die möglichst frisch aus der Leiche entnommen waren, einmal die Leber eines 51 Jahre alten Mannes eine Stunde nach dem Tode, das andere Mal die Milz eines 16jährigen mit Werlhoff'scher Erkrankung aus der Chirurgischen Klinik. Auch hier konnte bei derselben Versuchsanordnung wie oben keine Verdauungsgerinnung erzielt werden. —

Groll hatte die Vermutung ausgesprochen, daß in den Organen menschlicher Leichen sehr schnell postmortal Veränderungen auftreten könnten, so daß dadurch das Eintreten der Verdauungsgerinnung verhindert würde. Er vermutete dies deswegen, weil er auch an tierischen Organen bei längerer Lagerung der Organe selbst als auch der Schnitte eine Veränderung der Verdauungsfähigkeit beobachten konnte. Jedenfalls ist durch diese Versuche nachgewiesen, daß bei menschlichen Organen zumindest nicht diese Verhältnisse zutreffen, sonst hätte ja eine Stunde nach dem Tode die Verdauungsgerinnung erzielt werden müssen.

Da Schanz bei Untersuchung der Chymasewirkung auf tierisches Gewebe gefunden hatte, daß die Phosphatpufferung die fällende Wirkung des Labfermentes vollständig aufhebt, daß aber dagegen bei Glykokollpufferung, insbesondere unter Zusatz von Calciumchlorid, eine Fällung mit Chymase zu beobachten ist, änderten wir die Versuchsanordnung dementsprechend ab.

Wir verwendeten bei den ersten Versuchen die zweimal 24 Stunden alten Schnitte der eine Stunde nach dem Tode entnommenen menschlichen Leber und fanden bei der Verdauung mit 1‰iger Papainlösung unter Zusatz von Glykokollpuffer eine gut erkennbare Verdauungsgerinnung, bei der nach ½stündiger Einwirkung die Kerne an manchen Stellen gerade noch färbbar waren. In einem zweiten Versuch mit der menschlichen Leber eines jungen Mannes mit Lungenembolie, die 1½ Stunden nach dem Tode verwendet wurde, ließ sich bei ½stündiger Einwirkung von 0,5 und 1‰iger Papainlösung und Glykokollpufferung keine Verdauungsgerinnung erzielen. Bei einer schon 24 Stunden nach dem Tode alten Leber, die demselben Verdauungsverfahren unterworfen wurde, verlief der Versuch gleichfalls negativ. Hier war allerdings die Versuchsanordnung insofern abgeändert, als die Fermentlösung nicht in physiologischer Kochsalzlösung sondern in

destilliertem Wasser erfolgt war, so daß die Verdauungswirkung hypotonisch war. Jedenfalls zeigten diese Versuche, daß schon die geringsten Störungen zu einer Hemmung der Verdauungsgerinnung führen können.

Inzwischen wurde uns liebenswürdiger Weise von der Firma Witte „Trypsin mit labender Wirkung" zur Verfügung gestellt, so daß wir Versuche anstellten, ob hierdurch eine labende Wirkung beobachtet werden konnte.

Zum ersten Versuch verwendete wir noch einmal zweimal 24 Stunden alte Schnitte der eine Stunde nach dem Tode herausgenommenen menschlichen Leber, und hier ergab sich bei 1‰iger Trypsinlösung und Glykokollpufferung das histologische Bild der Verdauungsgerinnung, während bei Pufferung mit Phosphat bei P_H 8 eine fädige Verdauung, und Phosphatpuffer P_H 5 die Andeutung einer Verdauungsgerinnung erzielt werden konnte. Es zeigte sich erstens wieder die hemmende Wirkung der Phosphatpufferung, andererseits konnte bei der Labwirkung doch auch ein Unterschied zu der bei Papain an tierischen Organen erzielten Verdauungsgerinnung gefunden werden. Bei der Trypsineinwirkung zeigte sich, daß die Gerinnung des Protoplasmas nicht so homogen und total war wie bei der Papainverdauung, sondern das Protoplasma sah bei vollständig fehlender Kernfärbung mehr körnig aus, als ob nicht alle Protoplasmabestandteile gefällt wären, sondern schon eine wesentlich stärkere fleckweise Verdauung erfolgt wäre.

Wir stellen diese Versuche mit Trypsin noch bei einer Reihe von Schnitten einer 1½ Stunden nach dem Tode geschnittenen menschlichen Leber an und suchten auch noch durch Calciumchlorid-Zusatz die labende Wirkung des Trypsins zu begünstigen. Dabei erhielten wir wieder ähnliche Bilder einer gewissen Verdauungsgerinnung wie oben beschrieben; es zeigte sich aber einerseits, daß durch Calciumchlorid-Zusatz die fädige Verdauung bei P_H 8-Pufferung gehemmt wurde, und daß statt der fädigen Verdauung auch bei P_H 7 und 8-Pufferung das histologische Bild der oben beschriebenen Verdauungsgerinnung erzielt wurde. Weiter fanden wir noch, daß sogar bei Pufferung mit P_H 7 und 8 die mangelnde Kernfärbung und Verdauungsgerinnung zeitlich früher eintrat als wie bei Pufferung mit P_H 5 und 6.

Wenn wir also die Resultate der letzten Versuche mit Trypsin zusammenfassen, so haben gerade diese Versuche gezeigt, daß durch die labende Wirkung des Trypsins zweifellos eine Fällung der Eiweißkörper erzielt wird, die ein ähnliches Bild wie die Papainverdauung ergibt, daß andererseits auch diese Gerinnung an menschlichen Organen durch alle möglichen Umstände gehemmt werden kann, daß z. B. eine geringe Hypotonie der Ver-

suchslösung ihr Eintreten verhindert, daß sie weiterhin nur an ganz kurz nach dem Tode angefertigten Gewebsschnitten erzielbar ist. Wenn wir also oben sagten, daß die Vermutungen Grolls für die Erzielung der Papain-Verdauungsgerinnung nicht zutreffen, so müssen wir hier andererseits feststellen, daß die frische Entnahme kurz nach dem Tode zumindest die Erzielung einer Gerinnungswirkung durch Trypsin mit Labwirkung begünstigt. —

Bei der rückblickenden Betrachtung unserer Versuchsergebnisse müssen wir zunächst einmal feststellen, daß für die in vielen Fällen nicht erzielbare Verdauungsgerinnung bei menschlichen Organen keine einigermaßen zutreffende Erklärung gefunden werden kann. Wir können nur annehmen, daß eben heute noch nicht überblickbare Bedingungen, die sowohl an dem Substrat als auch an dem Ferment einwirken können, das Ausbleiben einer Gerinnung hervorrufen. —

Welche Erklärung können wir aber noch für die an den tierischen Organschnitten gewonnenen Beobachtung beibringen, daß nämlich die Verdauungsgerinnung nur innerhalb einer bestimmten Grenze der Fermentkonzentration bewirkt wird? Leicht erklärlich ist natürlich, daß unterhalb einer Konzentrationsschwelle keine Verdauungsgerinnung mehr beobachtet wird. Hier ist eben die Verdünnung zu groß und damit keine entsprechende Einwirkung möglich. Warum aber bleibt die Gerinnung auch bei höherer Konzentration aus? Ich glaube, wir können zur Erklärung dieser Beobachtung nur analoge Verhältnisse heranziehen, wie sie z. B. bei der Milchgerinnung durch Labwirkung und bei der Blutgerinnung durch die labende Wirkung des Trypsins beobachtet wurden. Eine Schwierigkeit bei solcher Erklärung bereitet allerdings auch der Umstand, daß wir leider auch über die Milchgerinnung selbst absolut nichts Sicheres wissen. Aber wenn man die Milchgerinnung mit Holter als einen durch Enzymwirkung ausgelösten Gerinnungsvorgang ansieht, so erscheint es wahrscheinlich, daß Tauber und Kleiner recht haben mit der Erklärung ihrer Beobachtung über die Milchgerinnung, daß sie bei Gegenwart kleinerer Mengen Trypsins eintritt und bei größerer Trypsinkonzentration ausbleibt. Sie erklären diese Beobachtung damit, daß bei kleinen Trypsinmengen nur das Schutzkolloid angegriffen wird, so daß damit der eigentliche Gerinnungsvorgang, die Ausfällung des Kaseins unter Bildung seiner Calciumsalze, eintreten kann, während bei größerer Trypsinkonzentration nicht nur das Schutzkolloid sondern auch die anderen Bestandteile des Kaseinogens gespalten werden, so daß keine Gerinnung mehr auftreten kann.

In ähnlicher Weise hat Dykeroff das Ausbleiben der Blutgerinnung nach Trypsinzusatz erklärt. Durch die Andauung des

Fibrinogens kann die Fibringerinnung nicht mehr auftreten. In ähnlicher Weise läßt sich auch das von uns beobachtete Ausbleiben der Papainverdauungsgerinnung bei höheren Konzentrationen erklären. Auch hier kann bei höherer Konzentration infolge der schnell auftretenden Andauung der Eiweißkörper eine Ausfällung und Gerinnung nicht mehr eintreten.

Wenn ich zum Schluß noch die Frage bespreche, ob die vorliegenden Beobachtungen einen Beitrag für die Deutung des Gerinnungsvorganges bei der Koagulationsnekrose liefern, so ist jedenfalls festzustellen, daß die Erzielung einer Verdauungsgerinnung durch Enzymwirkung an menschlichen Organen, auch wenn sie nur unter besonders günstigen Bedingungen erzielt werden könnte — ebenso wie die durch Trypsin mit Labwirkung hervorgerufenen Gerinnungen — die alte klassische Ansicht stützen, es spiele bei der Koagulationsnekrose ein fermentativer Vorgang eine Rolle. —

Vielleicht geht es mit den Anschauungen über die Koagulationsnekrose ähnlich wie mit der wissenschaftlichen Auffassung, die zu verschiedenen Zeiten über die Fibringerinnung geherrscht hat.

So schreibt Wöhlisch: „Die Entwicklung der Lehre von der Gerinnung des Blutes hat sich, bildlich gesehen, seit ihrer Begründung durch Alexander Schmidt in Form einer räumlichen Spirale abgespielt. Ausgehend von der Fermentlehre entfernte sich die Kurve zunächst völlig von dieser Vorstellung, um neuerdings unter gleichzeitigem Anstieg durch neugewonnene Erkenntnisse vor allem kolloidchemischer Art in die Gegend ihres Ausganges zurückzukehren."

Literaturverzeichnis.

Borger, Peters, Kurz: Hoppe-Seyler's Zeitschr. f. Physiolog. Chemie. Band 217, Heft 5 und 6, 1933.

Borger, Mayer: Hoppe-Seyler's Zeitschr. f. Physiolog. Chemie. Band 234, Heft 6, 1935.

Dykeroff: Biochem. Zeit. Band 238, Heft 4, 1936.

Ernst: Krehl-Marchands Handbuch für allgemeine Pathologie. 3. Band, 1. Abteilung, 1913.

Groll: Ziegler's Beiträge patholog. Anatomie. Band 93, Heft 3, 1934.

Hueck: Morpholog. Pathologie. 1932.

Mayer: Experimentelle Untersuchungen über Kolliquationsnekrose. — Inaug.-Diss. München 1938.

Merkle: Zieglers Beiträge patholog. Anatomie. Band 92, Heft 3, 1934.

Müller: Frankfurter Zeitschrift für Pathologie. Band 52, Heft 3.

Ribbert-Hamperl: Lehrbuch der allgem. Pathologie und patholog. Anatomie. 12. Auflage, 1939.

Oppenheimer: Die Fermente und ihre Wirkungen. Lieferung 5/1936.

Wöhlisch: Kolloidzeitschrift. Band 85, Heft 2/3, 1938.

Holter zitiert nach Oppenheimer.

Waldschmidt-Leitz zitiert nach Borger.

Lebenslauf.

Am 24. Oktober 1911 bin ich, Werner Schulze, in Könnigde (Altmark) als Sohn des Landwirts Walter Schulze geboren. Nach anfänglichem Privatunterricht besuchte ich das humanistische Gymnasium in Stendal und später in Salzwedel, wo ich Frühjahr 1932 das Reifezeugnis erhielt. Im Sommersemester 1932 immatrikulierte ich mich für Medizin an der Universität Heidelberg. Ab Wintersemester 1934/35 setzte ich das Studium in Breslau fort und bestand hier im Sommersemester 1935 die ärztliche Vorprüfung. Im Sommersemester 1936 ging ich nach Würzburg und legte hier im Winter 1938/39 das medizinische Staatsexamen ab. Seit Februar 1939 bin ich am Pathologischen Institut der Universität Würzburg als Medizinalpraktikant tätig.

Würzburg, im Juli 1939.

Nach Beendigung der Abhandlung ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. Groll für die Überlassung des Themas, sowie für seine wertvollen Anregungen, Ratschläge und freundliche Unterstützung bei Durchführung dieser Arbeit meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Ich versichere hiermit ehrenwörtlich, daß ich vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine fremden Hilfsmittel benutzt habe.

Werner Schulze.